AO

gen Revista de la Sociedad Venezolana de Gastroenterología

Volumen 60 N° 3 Julio - Septiembre 2006

PERFIL DE MEDIADORES DE INFLAMACIÓN (IL-1, FNT, IL-6 E IL-8) PARA PREDECIR SEVERIDAD EN PACIENTES CON PANCREATITIS AGUDA

Dres. Torres María, Pérez Herlimary, Gómez Carlos, Bastidas Vanesa.
Sección de Fisiopatología del Departamento de Medicina. Decanato de Medicina de la Universidad Centroccidental "Lisandro Alvarado". Barquisimeto- Edo. Lara.

RESUMEN

Las citoquinas proinflamatorias están envueltas en la patogenia de la pancreatitis aguda. El OBJETIVO de este estudio fue determinar el perfil de los mediadores de inflamación de los pacientes con pancreatitis aguda (PA) al ingreso a la Sala de Emergencias del Hospital Universitario "Antonio María Pineda" Barquisimeto, Estado Lara Venezuela en el período febrero del 2002 y enero de 2004. MATERIALES Y MÉTODOS: Se determinó los niveles séricos del factor de necrosis tumoral (FNT?), interleuquina (IL-1?), interleuquina 6 (IL-6) e interleuquina 8(IL-8), en pacientes con pancreatitis aguda leve y severa dentro de las 72 horas de iniciado los síntomas y dentro de las 48 horas de su ingreso. Las citoquinas fueron determinadas usando una prueba experimental de inmunoensayo (ELISA), (Quantikine; R&D Systems, Minneapolis, MN). El diagnóstico de severidad fue hecho ante la presencia de complicaciones locales o sistémicas. RESULTADOS: Un total de 97 pacientes con pancreatitis aguda fueron seleccionados para el estudio, 67 mujeres, 30 hombres, el 20,6% de los pacientes estaba entre los 15-25 años; 22,6 entre 26-36 años; el 20,6 entre 37-47% y el 19.6% entre 48-58 años. La etiología más frecuente fue la coledocolitiasis. El 52.57% de los casos fueron leves y el 47.42% severa. El promedio general de FNT fue de 56.48 pg con una DE de 38,13; de IL-1 fue de 17,36 con DE de 14,51; IL-6 promedio de 68,36 con una DE de 85,82; IL-8 promedio de 103.03 con DE 242,08. Los niveles séricos de FNT, IL-6, IL-8 fueron significativamente mayores en pacientes con pancreatitis aguda severa, no así la IL-1. Los niveles de IL-6 fueron elevados en 64,9% de los con pancreatitis. Lo que la convierte en el mejor indicador pronóstico de todos.

SUMMARY

The pro inflammatory cytokines are involved in the pathogenesis of acute pancreatitis. The OBJECTIVE of this study was to determine the profile of the mediators of inflammation of the patients with acute pancreatitis (PA) at the admission to the Emergency Room of the Hospital Universitario "Antonio Maria Pineda" in Barquisimeto, Lara State, Venezuela during the period February 2002 and January 2004. MATERIALS AND METHODS: serum levels of the tumor necrosis factor (TNF), interleukin (IL-1), interleukin 6 (IL-6) and interleukin 8 (IL-8), were determined in patients with mild and severe acute pancreatitis within 72 hours of the onset of symptoms and within the 48 hours following their admission. The cytokines were determined using an experimental test of immunosorbent assay (ELISA), (Quantikine; R&D Systems, Minneapolis, MN). The diagnosis of severity was done before the presence of local or systemic complications. RESULTS: A total of 97 patients with acute pancreatitis were selected for the study, 67 women, 30 men, 20.6% of the patients were between the ages15-25; 22.6 % between 26-36; 20.6% between 37-47 and 19,6% between 48-58. The most frequent etiology was choledocholithiasis. 52,57% of the cases were mild and 47,42% severe. The general average of TNF was 56,48 pg with SD of 38,13; of IL-1 it was of 17.36 with SD of 14,51; IL-6 average of 68.36 with SD of 85,82; IL-8 average of 103,03 with SD of 242,08. The serum levels of TNF, IL-6, IL-8, were significantly higher in patients with severe acute pancreatitis, not therefore the IL-1. The IL-6 levels were elevated in 64,9% of patients with pancreatitis. Making it the best prognosis indicator of all.

INTRODUCCIÓN

La pancreatitis aguda (PA) es un proceso inflamatorio de curso benigno en un 80 % de los casos que ocurre en un órgano normal y el cual es diagnosticado principalmente por dolor abdominal asociado con elevación de amilasas y lipasas. (1,2). La mayoría de los casos ocurre por migración de cálculos dentro del conducto biliar y por abuso del alcohol. Usualmente la injuria es leve, pero un 20 % tienen un cuadro severo y de estos el 20 % mueren (3,4).

La incidencia de PA es difícil de evaluar, se estima que la incidencia en países Europeos por 100.000 habitantes como Inglaterra es de 7.3 para 1979, En Holanda de 6.5, para Alemania de 15.6 por año, para Irlanda 46.6 y en Escocia de 41.9. En América encontramos que los Estados Unidos tiene una incidencia de 49.5 por 100.00 habitantes por año (5, 6, 7, 8, 9). Un clásico estudio multicéntrico internacional patrocinado por la Organización Mundial de Gastroenterología, sobre la base de 6000 episodios de dolor abdominal agudo, estableció que el 2,3% de los mismos son debidos a enfermedad pancreática aguda, aunque en la experiencia española es mayor, alcanzando el 4,4%(9,10)

No se ha observado un patrón estacional (6). Los hombres son más afectados que las mujeres y el grupo etário más afectado es de 40 - 60 años de edad, la razón del predominio masculino es debido a la ingesta excesiva de alcohol. Pero en relación a la pancreatitis relacionada con cálculos se observa un predominio del sexo femenino (5).

Los cálculos continúan siendo la causa más frecuente de la pancreatitis aguda (30 - 60 %). En ausencia de cálculos y otras causas reconocidas de PA, debe hacerse el esfuerzo de buscar microlitiasis antes de catalogarla como pancreatitis de causa idiopática (5, 10, 11 ,12), a través del uso de técnicas modernas como la microscopía y endosonografía. Varios estudios han reportado a la microlitiasis como la responsable del 50 - 73 % de la PA que se presumían de causa idiopática. (10,11, 12,13). El alcohol es la segunda causa y representa el 30 % de todos los casos. (14, 15 ,16).

Entre otras causa tenemos la hiperlipidemia, hiperparatiroidismo, anormalidades estructurales (como el quiste coledocal, anormalidades de la unión bilio- pancreática, divertículo de la ampolla, disfunción del esfínter de Oddi)(5,17), post colangiopancreatografía retrograda endoscopica, por HIV, por traumatismos y de causa idiopática las cuales siguen ocupando el tercer lugar (10 %) después de haber practicado la ultrasonografía y el examen endoscópico (17).

Sólo pocos individuos con factores predisponentes llegan a desarrollar una PA Así únicamente entre 3-7 % de sujetos con colelitiasis, 10% de alcohólicos y una mínima proporción de hipercalcemicos presentan PA a lo largo de su vida. El mecanismo exacto por el que estos agentes inducen la PA es desconocido. Sin embargo, se han sugerido las siguientes posibilidades:

"En la PA biliar la obstrucción de la papila por cálculos o edema por el paso de los mismos, podría provocar reflujo biliar en el conducto de Wirsung e hiperpresión en el árbol pancreático.

"En la PA alcohólica, la obstrucción ductal por tapones proteicos y la lesión de la célula acinar por acción directa del alcohol y los radicales libres.

"En la hiperlipidemia, la acción de la lipasa pancreática liberaría cantidades tóxicas de ácidos grasos desde los triglicéridos dentro de los capilares pancreáticos.

Uno de los fenómenos más tempranos en los diferentes modelos animales de PA es el bloqueo de secreción de las enzimas digestivas mientras continua su síntesis, lo que provoca el almacenamiento de los gránulos de Zimógeno en la célula acinar. Una vez que el bloqueo se ha instaurado, las enzimas lisosormales se funcionan con los zimógenos dentro de grandes vacuolas (fenómeno de la crinofagia), con la consiguiente activación de enzimas y la lesión intracelular aguda. (18-27).

La catepsina B, enzima lisosomal, es capaz de activar tripsinógeno a tripsina. Esta última cataliza la conversión de varias proenzimas en sus respectivas formas activas (quimotripsina, elastasa, fosfolipasa A2). No obstante, no existe evidencia absoluta de que estos fenómenos sucedan de igual manera en la PA humana. En apoyo de esta hipótesis, se han identificado recientemente 2 mutaciones fundamentales (R122H y N291) en el gen del tripsinógeno catiónico en las formas hereditarias de pancreatitis aguda y crónica. Verosímilmente, estas mutaciones harían al tripsinógeno resistente a su propia lisis por la tripsina y facilitaría el desencadenamiento de la cascada de activación antes mencionada (28). Así mismo, en algunos casos de pancreatitis crónica idiopática se ha detectado una mutación en el SPINK 1, que lo haría inefectivo para realizar su labor neutralizadora de tripsina (29). Se han descritos diversos cambios en la microcirculación pancreática, como vasoconstricción, estasis capilar, disminución de la saturación de oxigeno e isquemia progresiva, durante la fase temprana de la PA experimental (30). Estos Cambios provocan aumento de la permeabilidad vascular y edema de la glándula.

La lesión vascular puede inducir el fallo microcirculatorio local y la amplificación de la lesión pancreática. Desde el punto de vista clínico, Se ha comunicado que la isquemia transitoria del páncreas durante intervenciones de aneurisma aórtico provocan lesión de la célula acinar que varían desde la simple hiperamilasemia hasta un PA grave (31). Por otra parte, en un estudio reciente en pacientes con PA mostró una disminución del índice de pulsabilidad en la arteria mesentérica superior, utilizando ultrasonografía doppler, en estadios temprano de la enfermedad (32).

La inflamación es un proceso que se inicia cuando las células se dañan por un agente lesivo. Las células afectadas generan entonces metabolitos reactivos de oxígeno que atacan a otras membranas celulares y estimulan la liberación de sustancias quimiotácticas. En varios estudios experimentales de PA. Se ha demostrado, una disminución de los niveles plasmáticos de antioxidantes (como ácido ascórbico) y aumento de los productos procedentes de la peroxidación lipídica (33). De igual forma los pacientes con forma leves de la enfermedad muestran niveles significativamente superiores de ciertos antioxidantes, como retinol y caroteno, a los de enfermos con PA grave, así como una estrecha relación inversa entre dichos niveles y los de proteína C reactiva (34).

La migración de leucocitos hacia el foco de lesión tisular es la consecuencia de una cascada de fenómenos bioquímicos en los que las moléculas de adhesión juegan un papel fundamental. En un estudio experimental con dos modelos diferentes, se demostró un incremento en los niveles de moléculas de adhesión intercelular-1 (ICAM-1) en la misma medida que cuando se administraba suero anti-neutrófilo. El efecto combinado de ambas maniobras (ratones deficientes en ICAM-1 y suero anti-neutrófilo) no fue diferente del que se observa por cada una de ellas por separado, indicando que otros fenómenos independientes de ICAM-1 y de los neutrófilos también contribuyen en la evolución de la PA. En esta misma línea de investigación, este grupo sugiere que el perfil evolutivo de ICAM-1 en suero de pacientes con PA refleja el riesgo de desarrollar necrosis y complicaciones clínicas (35, 36,37).

Como consecuencia de los fenómenos descritos, los neutrófilos son las primeras células que invaden el tejido lesionado, seguidos por los macrófagos, monocitos y linfocitos. De acuerdo con esto se pudo demostrar que el pico de concentración plasmática de elastasa polimorfonuclear (PMN), indicativo del grado de activación de los PMN que aparece precozmente en el curso de la PA y presenta valores significativamente superiores en los casos graves comparados con los leves(37,38,39). Igualmente, la neopterina, marcador de la activación de los macrófagos, presenta un perfil similar aunque con un día de retraso sobre la elastasa PMN (40).

Con respecto a las citoquinas, en la mayoría de estudios los casos graves de PA presentan niveles plasmáticos superiores a los leves (41-45). No obstante, con el TNF se han comunicados resultados discrepantes. Algunos de los factores que pueden explicar estas diferencias son la técnica de laboratorio utilizada o el perfil intermitente de secreción de citoquinas que condiciona cambios importantes de sus concentraciones según el momento de extracción. Una forma de obviar este inconveniente es la determinación de los niveles de receptores solubles de TNF-, (STNF-RI-y II) como "huella" más permanente relacionada con la intensidad de su liberación. Los estudios clínicos publicados hasta ahora muestran, efectivamente, una correlación mucho más homogénea entre gravedad clínica y niveles de receptores solubles (46).

Los niveles de interlenquinas (IL) proinflamatorias están elevadas en los casos de evolución desfavorable, con respecto a los leves. En el grupo de trabajo se observó una fase significativamente superior de IL- 6 en los casos graves durante los 3 primeros días de hospitalización (45,46). La evolución cronológica en casos individuales demostró un paralelismo dinámico entre la proteína C reactiva (PCR) y la fosfolipasa A, junto con niveles persistentemente elevados de IL- 6, lo que sugiere una fuente común, para la fosfolipasa e IL-6. Por otra parte, se ha observado un pico temprano de IL-10, la interleuquina de mayor poder antiinflamatorio, tanto en los casos leves como graves, pero con tendencia a niveles superiores en el grupo de enfermedad leve (47-61). De acuerdo con estos resultados, se ha propuesto que una liberación insuficiente de IL-10 al inicio del proceso podría condicionar una forma grave.

Otros mediadores no relacionados con la cascada de citoquinas, como, los leucotrienos y el factor activador, de plaquetas (Platelet Activating Factor, PAF), juegan un papel importante en el complejo proceso inflamatorio (62). La fosfolipasa A2, liberada por los neutrófilos activados, cataliza la producción de PAF desde los fosfolípidos de la membrana celular. El PAF activa las plaquetas y los neutrófilos pero, sobre todo, aumenta la permeabilidad endotelial. La trasudación generalizada lleva a la hipovolemia, hipotensión, hipoxemia e isquemia de diversos órganos. El PAF se ha utilizado como aliada para enfoques terapéuticos novedosos que, desafortunadamente, no se han concretado en resultados positivos.

El intestino humano normal impide la traslocación bacteriana hacia la circulación sistémica, gracias a una compleja barrera compuesta por elementos inmunológicos, bacteriológicos y morfológicos. En el curso de la PA, la funcionalidad de la barrera intestinal está comprometida (62, 63,64), permitiendo la traslocación bacteriana, que puede condicionar infecciones locales y sistémicas. La afectación de la barrera intestinal se produce, con toda probabilidad, como consecuencia de la isquemia secundaria a la hipovolemia y al cortocircuito arteriovenoso que la PA induce. Como demostración de esta hipótesis, se ha comunicado recientemente que en el curso de la PA se produce un descenso del pH intramural, proporcional a los niveles plasmáticos pico de marcadores de respuesta inflamatoria, como receptores solubles de TNF e IL-6 (65,66).

La mayoría de infecciones en la PA están causadas por microorganismos de la flora entérica habitual, sugiriendo que se originan en el tracto gastrointestinal. En los modelos experimentales de traslocación en PA, se ha comprobado que los E. coli marcados procedentes de la luz intestinal son después detectados en los ganglios linfáticos y en tejidos distante del páncreas (67). Las consecuencias de la traslocación bacteriana desde el intestino en la PA pueden ser letales. La infección bacteriana del páncreas sucede en aproximadamente el 30% de individuos con PA grave, condicionando potencialmente un fallo multiorgánico con sus graves secuelas. Por este motivo, se han estimulados los estudios orientados a proteger la barrera intestinal. Entre las intervenciones mejor estudiadas está la administración de dieta enteral, la cual se asocia con un descenso en la traslocación bacteriana en los modelos experimentales de PA y ha mostrado resultados alentadores en los ensayos clínicos realizados hasta ahora.

En los últimos años, se ha sugerido que las manifestaciones sistémicas de la PA necrotizante podrían ser consecuencia de una estimulación leucocitaria excesiva más, que de una autodigestión del páncreas. En apoyo de esta hipótesis se encontraba la inutilidad de los fármacos antiproteásicos comprobada en varios ensayos clínicos. Por otra parte, se observó que los pacientes con PA necrótica, como los enfermos con traumatismo múltiple, quemaduras extensas o cirugía mayor, cumplían los criterios de Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS) y a menudo progresaban hacia fallo multiorgánico (FMO) y Sepsis. De acuerdo con este concepto, el daño tisular inicial desencadenaría la activación de una triada de sistemas que comprenderían los macrófagos, las citoquinas y las células endoteliales. La consecuencia de ello sería una combinación de SRIS/ Síndrome de Respuesta Antiinflamatoria Compensadora (SRAC)/ Síndrome de Respuesta Antagonista Mixto (SRAM), que podrían avanzar hacia un FMO, particularmente si se agrava por una segunda agresión (predominio del SRIS) o, por el contrario, evolucionar hacia la curación si tal segunda agresión puede evitarse (SRAC y SRIS compensado).

Los diversos órganos se afectan por una acumulación de los mecanismos expuestos. En el caso del pulmón, el típico Síndrome de Distrés Respiratorio del adulto es secundario no solo a la trombosis microvascular sino también a la acción de la fosfolipasa A2 la cual digiere la lecitina, componente fundamental del surfactante (68). Así mismo, la depresión miocárdica y el schock parecen estar condicionados por los péptidos vasoactivos y por un fallo depresor del miocardio. El fallo renal se explica fácilmente por la hipovolemia y la hipotensión.

De los trastornos metabólicos (hipocalcemia, hiperlipemia, hiperglucemia y acidosis) el más característico es la hipocalcemia. Su origen es multifactorial e incluye la formación de jabones con el calcio por los complejos ácidos grasos libres - albúmina y la traslocación intracelular de calcio.

Por último los trastornos de coagulación se asocian con los casos más graves de PA como se ha demostrado al observarse elevación del dimero D, un marcador de activación de la fibrinolisis, en este grupo de enfermos (69).

Estas complicaciones sistémicas son infrecuentes en las formas intersticiales de PA, a diferencia de las necróticas. Sin embargo, sólo un 50% de los casos de PA necrótica desarrollan fallo orgánico y esta complicación no puede predecirse por la extensión de la necrosis infectada (70, 71,72)

OBJETIVOS GENERALES:

1.Determinar la concentración de FNT, IL-1, IL-6 e IL-8 en pacientes con pancreatitis aguda que acudan al Servicio de Emergencias del Hospital Central Antonio María Pineda, en el período febrero 2002 a febrero 2005

2.Diferenciar el patrón de liberación de dichas interleuquinas, en pacientes con pancreatitis aguda leve y severa dentro de las primeras horas de admisión del paciente.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1.Demostrar que el FNT, IL-1, IL-6, IL-8 son pruebas útiles para predecir la severidad de la pancreatitis aguda.

2. Relacionar el pico de elevación de interleuquinas con la pancreatitis aguda.

MATERIALES Y MÉTODOS

PACIENTES

Un total de 97 Pacientes con pancreatitis aguda que ingresaron por el Servicio de Emergencias de el Hospital Central Universitario Antonio María Pineda de Barquisimeto, Estado Lara, Venezuela entre febrero del 2002 y febrero de 2005. El diagnóstico de pancreatitis aguda fue basado en la presencia de dolor abdominal asociado con niveles séricos de amilasas mayores a tres veces el valor normal (amilasa normal ? 180 IU/L). Cualquier otro cuadro abdominal agudo como una obstrucción intestinal o ulcus péptico fueron excluidos. Solamente fueron incluidos aquellos pacientes que presentaron sintomatología dentro de las 72 horas de ser enrrolados en este estudio. Aquellos con pancreatitis causada por trauma, cirugía, colangiopancreatografia endoscopica, tumores, cetoacidosis diabética, síndrome hiperosmolar, alteración de la función renal y pancreatitis crónica fueron excluidos.

MÉTODOS

Todas las muestras para las determinaciones de FNT, IL-1, IL-6 e IL-8 fueron coleccionadas en el primer y segundo día de su admisión y almacenadas a < 80 grados antes de su determinación. Los datos de laboratorio y fisiológicos para el cálculo de los criterios de Ramson y APACHE II fueron recolectados. El ultrasonido y la tomografía abdominal fueron realizadas dentro de las 72 horas de la admisión en cada caso. Para el propósito de este estudio, una pancreatitis aguda fue definida como severa cuando presentaba complicaciones locales como (necrosis, abscesos o pseudoquistes); o sistémicas (insuficiencia respiratoria, renal, cardiaca, o septicemia). Los pacientes fueron observados prospectivamente hasta su egreso

DETERMINACIÓN DE CITOQUINAS

Los niveles séricos de FNT a, IL-1b, IL-6 e IL-8 fueron determinados usando una prueba experimental de inmunoensayo (ELISA), (Quantikine; R&D Systems, Minneapolis, MN). La prueba emplea una técnica inmunoenzimática cuantitativa tipo sándwich, en la cual un anticuerpo monoclonal específico para la Interleuquina ha sido precolocado en los pozos. Los estándares y las muestras son pipeteados en los pozos y si la Interleuquina esta presente es inmovilizada por el anticuerpo. Después se lava para eliminar el exceso de antígeno o anticuerpo que no se unieron. Una enzima que se unirá al anticuerpo policlonal se añade a los pozos (anticuerpo+peroxidasa). Posteriormente se lava el exceso de la unión anterior y se agrega un sustrato compuesto por peróxido de hidrógeno y tetrametilbencidina, sucediendo una reacción de oxido reducción que origina un producto coloreado. La reacción es detenida por un ácido mineral fuerte y la intensidad del color está directamente relacionada con la concentración de interleuquina presente, que fueron medidas en un lector ELISA marca SUNRISE, TECAN que trabaja con un software Windows CE. Los valores normales para FNT, IL-1, IL-6, IL-8 fue de 15,6; 3,9; 12,5; 31,2 pg/ml respectivamente. Las concentraciones mínimas detectadas por la prueba son para FNT, IL-1, IL-6 e IL-8 fue de 4,4; 1, 0,70; 10pg/ml

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos fueron expresados como promedios +/- DE. Las variables fueron estadísticamente significativa cuando p< de 0.05.

RESULTADOS

Se evaluó un total de 97 pacientes con diagnóstico de pancreatitis aguda, que acudieran a la sala de emergencia del hospital central "Antonio María Pineda", 67 mujeres y 30 hombres. 20,6% entre 15-25 años; 22,6% entre 26 y 36 años; 20,6% entre 37-47 años; 19, 6% entre 48-58 años. El 52.57% de los eventos fueron leves y 47.42% severos.

Los niveles séricos promedio en general de FNT fue de 56,48 pg/ml con una de 38,13 (mínimo 15,16 y máximo 146, 10).

Los niveles de IL-1 promedio fue de 17,36 pg/ml, con una DE de 14,51 (rango 3,91-64,82).

Para la IL-6, el promedio fue de 68,36 pg/ml, DE 85,82 (mínimo de 3,45 y máximo de 10).

IL-8 el promedio fue de 103,03 pg/ml, DE 242,08 (mínimo de 494 y máximo de 1420). (Tabla No 3).

Al separar los pacientes en leves y severos, observamos que en la PA Leve el FNT el promedio de 46.38 pg/ml, DE 27.6; IL-1 promedio de 14.31 pg/dl DE 11.6, IL-6 promedio de 41.30pg/ml, con una

DE 52.30 e IL-8 promedio 52.85 con una DE 72.10. (Tabla No 4). En la PA severa, el FNT en promedio fue de 76,6 pg/ml con una DE 48.4; la IL-1 con un promedio de 23.4 pg/ ml y una DE de 17.9; IL-6 fue de 111,14 pg/ml con una DE de 106.34 y la IL-8 con un promedio de 179.03 pg/ml con una DE de 356.88 respectivamente. (Tabla No4).

Los niveles de FNT, IL-6 e IL-8 fueron estadísticamente significativos. La IL-6 presentó niveles séricos elevados en el 64,9% de los casos.

TABLA No 1

Distribución De Los Pacientes Estudiados Según Edad Y Sexo. Hospital Central Antonio Maria Pineda. Barquisimeto Febrero 2002-Febrero 2005

	Femenino		Masculino		TOTAL	
	N°	%	N°	%	N°	%
15 - 25	15	22.4	5	16.7	20	20.6
26 - 36	15	22.4	7	23.3	22	22.6
37 - 47	13	19.4	7	23.3	20	20.6
48 - 58	14	20.9	5	16.7	19	19.6
59 - 69	4	6.0	3	10.0	7	7.2
70 y más	6	8.0	3	8.2	9	9.3
TOTAL	67	100.0	30	100.0	97	100.0

GRÁFICO No 1

Distribución De Los Pacientes Estudiados Según Edad Y Sexo. Hospital Central Antonio Maria Pineda. Barquisimeto febrero 2002-Febrero 2005

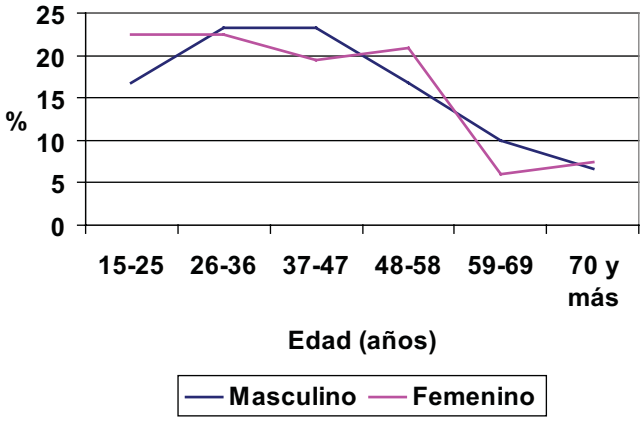


TABLA N°2

Distribución De Los Pacientes Según El Grado De Severidad De La Pancreatitis. Hospital Central Antonio Maria Pineda. Barquisimeto Febrero 2002-Febrero 2005

Severidad	N°	%
Leve	51	52.57
Severa	46	47.42
TOTAL	97	100.0

TABLA No 3

Valores De Concentración De Fnt, Il-1, Il-6, Il-8 En Pacientes Con Pancreatitis Aguda Que Acuden Al Servicio De Emergencia Del Hospital Central Antonio María Pineda. Febrero 2002 - Febrero 2005

	Promedio	Desv. Estándar	Mínimo	Máximo
FNT	56.48	38.13	15.16	146.10
IL-1	17.36	14.51	3.91	64.82
IL-6	68.36	85.82	3.45	10.0
IL-8	103.03	242.08	494.0	1420.0

TABLA No 4

Niveles Normales Y Elevados De Fnt, Il-1, Il-6, Il-8 En Pacientes Con Pancreatitis Leve Y Pancreatitis Severaque Acudieron Al Servicio De Emergencia Del Hospital Central Antonio María Pineda. Febrero 2002 - Febrero 2005

	Alto		Alto		TOTAL	
	N°	%	N°	%	N°	%
FNT1	22	56.4	22	56.4	39	100.0
IL-1	19	48.7	19	48.7	39	100.0
IL-6	63	64.9	63	64.9	97	100.0
IL-8	32	33.0	32	33.0	97	100.0

GRÁFICO No 2

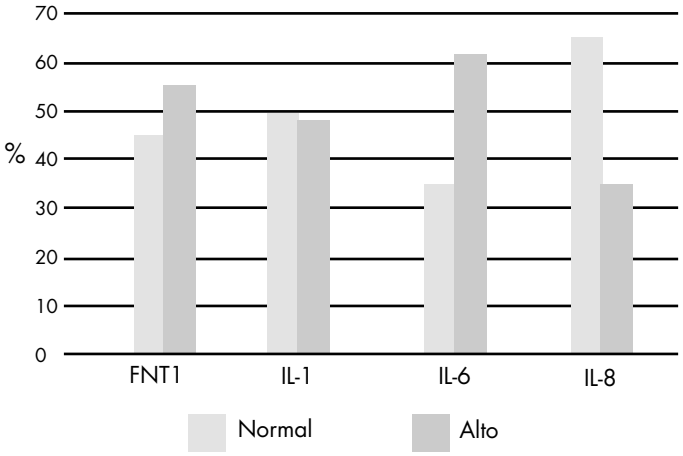


TABLA No 5

Comparación De Los Valores De Concentración De Fnt, Il-1, Il-6, Il-8 En Pacientes Con Pancreatitis Leve Y Pacientes Con Pancreatitis Severa Que Acudieron Al Servicio De Emergencia Del Hospital Central Antonio María Pineda. Febrero 2002 - Febrero 2005

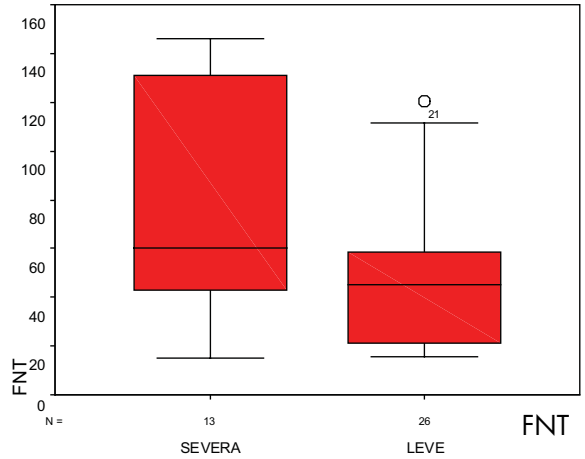
	Pancreatitis leve		Pancraetitis severa		t	p
	Prom.	DE	Prom.	DE		
FNT1	46.38	27.6	76.6	48.4	2.46	0.01*
IL-1	14.31	11.6	23.4	17.9	1.92	0.06
IL-6	41.30	52.30	111.14	106.34	4.10	0.0001*
IL-8	52.85	72.10	179.03	356.88	2.46	0.01*

* Diferencias estadísticamente significativas

Prueba aplicada t - students para muestras independientes.

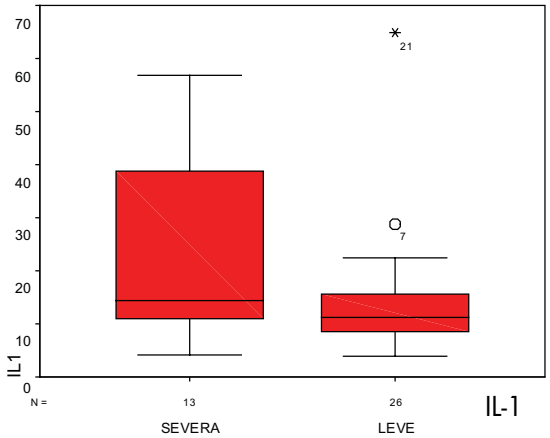
GRÁFICO No 3

Comparación De Los Valores De Concentración De Fnt, Il-1, Il-6, Il-8 En Pacientes Con Pancreatitis Leve Y Pacientes Con Pancreatitis Severa Que Acudieron Al Servicio De Emergencia Del Hospital Central Antonio María Pineda.
Febrero 2002 - Febrero 2005



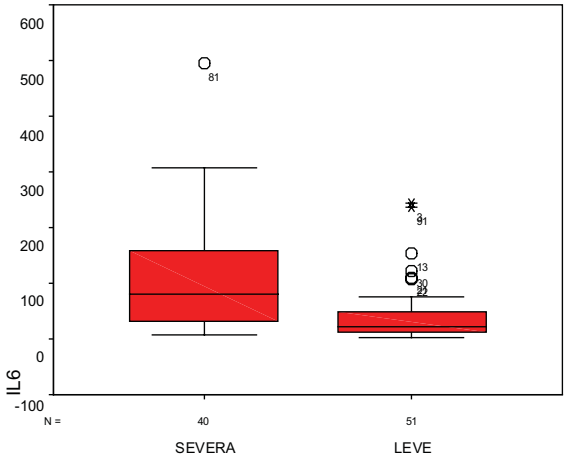
FNT

SEVERI



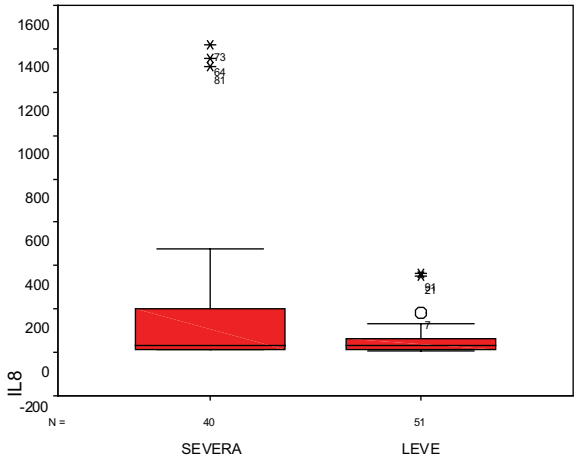
IL-1

SEVERI



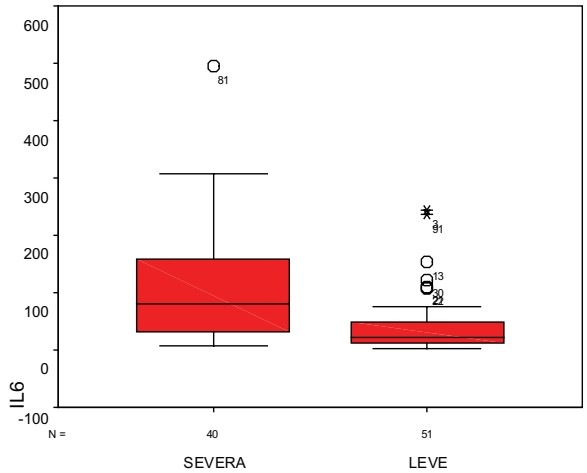
SEVERI

IL-6

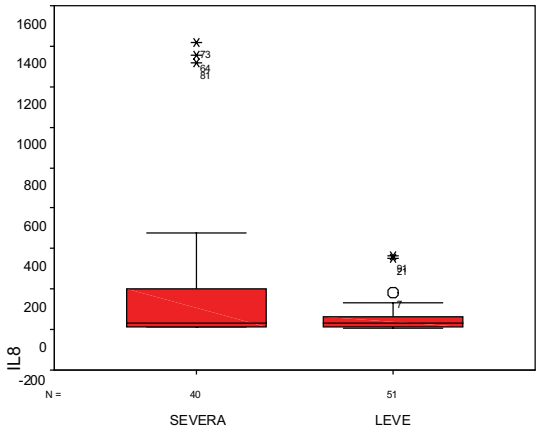


SEVERI

IL-8



SEVERI



SEVERI

DISCUSIÓN

Este estudio demuestra al igual que otros autores (35-72) que la severidad de la pancreatitis aguda esta asociada con la elevación de las citoquinas proinflamatorias. Las concentraciones de FNT, IL-6 e IL-8 dentro de las 72 horas del inicio de los síntomas, y en las primeras 24-48 horas de su ingreso, fueron significativamente mayores en pacientes con pancreatitis severa que en aquellos con una pancreatitis leve al igual que lo reportado en la literatura (36-72). Este hallazgo respalda la hipótesis de que en la fase temprana de la pancreatitis aguda la invasión de células inflamatorias que liberan citoquinas juega un importante rol en la patogenia de la enfermedad, aunque el exacto mecanismo que desencadena el proceso inflamatorio y necrotizante no es bien entendido.

En una situación análoga a la sepsis, las manifestaciones sistémicas de la pancreatitis severa es una respuesta aberrante del sistema inmune del huésped con una liberación desordenada de las citoquinas inflamatorias desde los leucocitos y otras células El aumento en la secreción de las citoquinas proinflamatorias desde monocitos activados y fagocitos mononucleares es el centro de este proceso. Esto ha sido demostrado en nuestro estudio al igual que en otros que los pacientes con pancreatitis severa tienen valores mucho más altos de IL-6 e IL-8 que aquellos con pancreatitis leve (35-72).
La predicción temprana de la severidad de la PA es importante para adecuar el tratamiento. Los marcadores séricos como la PCR, la elastasa de los granulocitos polimorfonucleares, las antiproteasas, y la IL-6 han sido reportados como útiles indicadores de la severidad de la pancreatitis. En el presente estudio, nosotros observamos que la IL-6 es mejor indicador para predecir la severidad del ataque comparado con el FNT, IL-1 e IL-8.

La distribución de los pacientes con Pancreatitis aguda leve fue mayor en este trabajo 52.57%, con respecto a los hallazgos encontrados en el trabajo realizado por Torres María, desde septiembre 2003 hasta enero 2004 donde hubo un mayor porcentaje de Pancreatitis aguda severa con un 64.10 %. (3)

La utilidad pronostica del FNT en la pancreatitis no ha sido establecido. Exley y colaboradores reportaron que la asociación entre el FNT y las complicaciones sistémicas es pobre, pero la asociación con pancreatitis aguda de origen biliar fue grande (50,51). En nuestro caso la asociación de pancreatitis severa con el FNT fue mayor 76.6 con una DE 48.4 que en los casos leves, probablemente porque la mayoría de nuestros casos fueron de origen biliar y la diferencia fue estadísticamente significativa ($p< 0.01$). Nosotros encontramos que la capacidad pronostica de la IL-6 fue superior que el FNT e IL-8 (60).

La elevación de la IL-6 ha sido propuesta como el principal estímulo para la producción de las proteínas de fase aguda (60).

En conclusión, la IL-6, IL-8 y FNT se comportaron como los mejores indicadores para la evaluación temprana de la severidad de la PA entre las citoquinas proinflamatorias.

Como hecho importante, se ha demostrado que el proceso iniciado en la glándula pancreática en pacientes con PA grave se asocia con una marcada respuesta inflamatoria sistémica y que existe un paralelismo entre la respuesta y el pronóstico. Como consecuencia, las determinaciones plasmáticas y urinarias de algunos de estos mediadores de la cascada inflamatoria o los productos de la activación enzimática, tales como la elastasa polimorfonuclear, la IL-6, los péptidos de activación del tripsinógeno (TAP) y de la procarboxipeptidasa B (CAPAP) se utilizan habitualmente en la predicción de la gravedad del proceso (63).

Por lo tanto, la identificación de aquellos citoquinas o mediadores inflamatorios que tienen un papel destacado en el desarrollo del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y el fallo orgánico, que tiene lugar en alguno de estos enfermos, es relevante. Aunque los enfoques terapéuticos antagonizando alguno de estos mediadores (antagonistas del PAF, antiproteasas) con el objetivo de reducir el proceso inflamatorio han sido desalentadores, existe evidencia de que el bloqueo de IL-1 o TNF modifica de manera acusada la evolución de la PA experimental. Es posible que una de las explicaciones para tal discrepancia sea el modo de aplicación de los fármacos. La síntesis de citoquinas en pacientes con PA se produce en las primeras horas de la enfermedad pero no alcanza el máximo hasta 36-48 horas después. Por otra parte, el fallo orgánico que se presenta en pacientes con PA grave aparece entre el día 2-4 tras el inicio de los síntomas.

Este perfil evolutivo permite una ventana terapéutica de 2-3 días para antagonizar los mediadores posiblemente implicados en un intento de controlar el proceso inflamatorio (43).

El hecho de que varias citoquinas actúen simultáneamente en el proceso complejo y sólo parcialmente conocido de los pacientes graves podría explicar porqué el bloqueo de sólo uno de estos agentes no se halla seguido del éxito esperado y sugiere utilizar una combinación de diferentes antagonistas o moduladores en futuros estudios.

Además, el resultado negativo previo con diferentes fármacos (anti- TNF?, receptores solubles de TNF?, IL-Ra, receptores solubles de IL-1) en pacientes con shock séptico, con el que la PA grave comparte aspectos fisiopatológicos, podría haber condicionado un descenso en el entusiasmo para este innovador enfoque terapéutico. No obstante, se considera que algunas de estas sustancias aún podrían tener un lugar en la PA dado que existen diferencias entre ambos procesos (64).

Otro posible enfoque terapéutico que podría utilizarse en el futuro en pacientes con PA grave es la administración de citoquinas antiinflamatorias, como IL-10, teniendo en cuenta los resultados obtenidos en la prevención de la PA post CPRE. Siguiendo otra línea de investigación diferente, el intestino merece una especial atención como "motor del fallo orgánico" y el uso de antagonistas de endotelina o ICAM-1, agentes relevantes en el daño intestinal de la PA, podría estar justificado. Deberían confirmarse los prometedores resultados iniciales con descontaminación intestinal selectiva, asociando quizá a lavados intestinales así como evaluar adecuadamente el papel de la dieta enteral enriquecida con glutamina, que juega un rol en la inflamación y en la inmunomodulación, aún nos queda camino por andar. (66).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1.- Steinberg, W, Tenner S. Acute Pancreatitis. New England journal of Medicine 1994; 330: 1198-1210
2.- Bradley El III. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, 11-13 September 1992, Atlanta, GA. Arch. Surg. 1993; 128: 586-90
3.-Torres María Q. perfil de mediadores de inflamación (il-1, fnt, il-6 e il-8) para predecir severidad en pacientes con pancreatitis aguda. Hospital Central Antonio María Pineda. Barquisimeto. Estado Lara. Septiembre 2003 Enero 2004. Tesis de Ascenso. Decanto de Medicina UCLA
4.-Banks PA. Infected necrosis morbidity and therapeutic consequences Hepatogastroenterology 1991;38:116-19
5.-Buchler MW, Gloor B, Muller CA et al. Acute necrotizing pancreatitis: treatment strategy according to the status of infection. Ann. Surg. 2000; 232:619-26
6.- Toouli J, Smith MB, Bassi C, et al. Guidelines for the management of acute pancreatitis J. of Gastroenterology and Hepatology. 2002; 17(suppl) S15-9
7. - Appelros S, Borgstrom A. Incidence, aetiology and mortality rate of acute pancreatitis over 10 years in a defined urban population in Sweden. Br. J. surg. 1999; 86: 465-70
8. - Assmus C, Peterson M. Gottewleben F, Dröge M, Lankisch PG, Epidemiology of acute pancreatitis in a defined German population. Digestion 1996; 57:217
9. - Mckay CJ, Evans S, Sinclair M et al. High early mortality rate from acute pancreatitis in Scotland, 1984-95. Br. J. Surg. 1999; 86:465-70
10. - Corfield AP, Cooper MJ, Williamson RC. Acute pancreatitis: a lethal disease of increasing incidence. Gut 1985; 26: 724-9
11. - Dill JE. Symptom resolution or relief after cholecystectomy correlates strongly with positive combined endoscopic ultrasound and stimulate biliary drainage. Endoscopy 1997; 29: 646-8
12.-Tandon M, Topazian M. Endoscopic ultrasound in idiopathic acute pancreatitis. Am. J. Gastroenterol. 2001; 96: 705-9
13.- Ros E, Navarro S, Bru C et al. Occult microlithiasis in "idiopathic" acute pancreatitis: prevention of relapses by cholecystectomy or ursodeoxycholic acid therapy. Gastroenterology 1991; 101: 1701-9
14.- Lee SP, Nichols JF, Park HZ. Biliary sludge as a cause of acute pancreatitis. N. Engl. J. Med. 1992; 326: 589-93
15.- Ammann RW, Muellhaupt B. Progression of alcoholic acute to chronic pancreatitis Gut 1994; 35: 552-6
16.-Tiscornia O.M, Celener D, Perec CJ et al. Phisiopathogenic basis of alcoholic pancreatitis: the effects of elevated cholinergic tone and increased "pancreon" ecbolic response to CCK-PZ. Mt. Sinai J. Med. 1983; 50: 369-87
17.- Ammann RW, Muellhaupt B. Progression of alcoholic acute to chronic pancreatitis. Gut 1994; 35: 552-6
18.- Toouli J, Roberts-Thomsom IC, Dent J, Lee J. Sphincter of Oddi for treatment of dysfunction associated with recurrent pancreatitis. Br. J. Surg. 1996; 83:1205-10
19.- Hofbauer B, Saluja AK, Lerch MM, Bhagat L, Bhatia M, Lee HS, Frossard JL, Adler G, Steer ML. Intra-acinar cell activation of trypsinogen during caerulein- Induced pancreatitis in rats. Am J Physiol 1998; 275: G352-362
20.- Otani T, Chepilko SM, Grendell JH, Gorelick FS. Codistribution of TAP and the granule membrane protein GRAMP-92 in rat caerulein-induced pancreatitis in rats. Am j phisiol 1998; 275: G999-G1009
21.- Nakae Y, Naruse S, Kitagawa M, Hirao S, Yamamoto R, Hayakawa T. Activation of trypsinogen in experimental models of acute pancreatitis in rats. Pancreas 1995;10: 306-313
22.- Schmidt J, Ryschich E, Sinn HP, Maksan S, Herfarth C, Klar E. Trypsinogen activation peptides (TAP) in peritoneal fluid as predictors of late histopathologic injury in necrotizing pancreatitis. Dig Dis Sci 1999; 44: 823-829
23.- Schimidt J, Fernandez del Castillo C, Rattner DW, Lewandrowski K, Compton CC, Warshaw AL. Trypsinogen activation peptides in experimental rat pancreatitis: Prognostic implications and histopathologic correlates. Gastroenterology 1992; 103:1009-1016
24.-Heath DI, Wilson C, Gudgeon AM, Jehanli A, Shenkin, Imrie CW. Trypsinogen activation peptides (TAP) concentrations in the peritoneal fluid of patients with acute pancreatitis and their relation to the presence of histologically confirmed pancreatitis necrosis. Gut 1994; 35:1311-1315
25.- Fallon MB, Gorelick FS, Anderson JM, Mennone A, Saluja A, Steer ML. Effect of cerulein hyperstimulation on the paracellular barrier of rat exocrine pancreas. Gastroenterology 1995; 108:1863-1872
26. - Steer ML. The early intraacinar cell events which occur during acute pancreatitis.Pancreas 1998; 17:31-37
27. - Bettinger JR, Grendell JH. Intracellular events in the pathogenesis of acute pancreatitis. Pancreas 1991; 8(suppl 19: 52-56
28. - Whitcomb DC. Hereditary Pancreatitis: New insights into acute and chronic Pancreatitis. Gut 1999; 45:317-322
29. - Etemad B, Whitcomb DC. Chronic Pancreatitis: Diagnosis, classification and new genetic developments. Gastroenterology 2001; 120:.682-707
30.-Foitzik T, Eibl G, Hotz B, Hotz H, Kahrau S, Kasten C et al. Persistent multiple oKufmann Prgan microcirculatory disorders in severe acute pancreatitis. Dig Dis Sci 2002; 47: 130-138
31.- Gullo L, Cavichi L, Tomassetti P, Spagnolo C, Freyrie A, D Addato M. Effects of ischemia on the human pancreas. Gastroenterology 1996; 11:1033-1038
32. Sakagami J, Kataoka K, Sogame Y, Usui N, Mitsuyoshi M. Ultrasonographic Splanchnic arterial flow measurement in severe acute pancreatitis. Pancreas. 2002; 24:357-364
33. Tsai K, Wang SS, Chen Ts, Kong CW, Chamg FY, Lee SD, Lu FJ. Oxidative Stress: an important phenomenon with pathogenic significance in the progression of acute pancreatitis. Gut 1998; 42:850-855
34.- Curran FJM, Sattar N, Talwar D, Baxter JN, Imrie CW. Relation Ship of carotenoid and vitamins A and E with the acute inflammatory response in acute pancreatits. Br J Surg 2000; 87:301-305
35. Frossard JL, Saluja A, Bhagat L, Lee HS, Bhatia M, Hofbauer B, Steer ML. The role of intercellular adhesion molecule 1 and neutrophils in acute pancreatitis associated lung injury. Gastroenterology 1999; 116:694-701
36. Kaufmann P, Smolle KH, Brunner GA, Demel U, Tilz GP, Krejs Gj. Relation of serial measurements of plasma-soluble intercellular adhesion molecule-1 to gastroenterology 1999; 94: 2412-2416
37. Frossard JL, Hadengue A, Pastor Catherine. New Serum Markers for the Detection of Severe Acute Pancreatitis in Humans. Am. Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2001;164:162-170
38.-Saluda A.K, Steer ML. Pathophisiology of pancreatitis: role of cytokines and the other mediators of inflammation. Digestion 1999; 60:S1:27-33
39.- Viedma JA, Pérez-Mateo M, Agullo J, Domínguez JE, Carballo F. Inflammatory response in the early prediction of severity in human acute pancreatitis. Gut 1994; 35: 822-827.
40.- Mora A, Pérez-Mateo M, Viedma JA, Carballo F, Sanchez Paya J, Liras G. Activation of cellular immune response in acute pancreatitis Gut 1977; 40: 794-797.
41. Chen CC, Sun-Sang W, Lee FY, Chang FY, LEeeSD. Proinflammatory cytokines in early assessment of prognosis of acute pancreatitis. Am J. Gastroenterology 1999; 94:213-218
42.- Bhatia M, Brady M, Shokuhi S, Christsmas S, Neoptolemos JP, Slavin J. Inflammatory mediators in acute pancreatitis. J. Pathol 2000; 190:117-125
43. - Frossard J.L, Saluja A, Bhagat L, Lee HS. Et al. The role of intracellular adhesion molecule 1 and neutrophils in acute pancreatitis and pancreatitis associated lung injury. Gastroenterology 1999; 116:694-701
44. - Poch B, Gansauge F, Rau B, Wittel U, et al. The role of polymorphonuclear leukocytes and oxygen-derived free radicals in experimental acute pancreatitis: mediators of local destruction and activators of inflammation. FEBS Lett 1999; 13: 268-272
45. - Rongione AJ, Kusske AM, Kwan K, et al. Interleukin 10 Reduces the Severity of Acute Pancreatitis. Gastroenterology 1997; 112:960-7
46. - Kaw M, Singh Sandeep. Serum lipase, C-reactive protein, and Interleukin-6 levels in ERCP-induced pancreatitis. Gastrointestinal Endoscopy 2001; 54:435-9
47.-Chen CH, Wang S, et al. Proinflammatory Cytokines in Early Assesment of the Prognosis of Acute Pancreatitis. Am. Journal of Gastroenterology 1999; 94:213-18
48. - Malka D, Vasseur S. et al. Tumor Necrosis Factor ? Triggers Antiapoptotic Mechanisms in Rat Pancreatic Cells Through Pancreatitis-Associated Protein I Activation. Gastroenterology 2000; 119:816-828
49.- Mayer J, Rau B, Gansauge F, Beger HG. Inflammatory mediators in human acute pancreatitis: clinical and pathophysiological implications. Gut 2000;47:546-552
50.- Chen CC, Wang SS, Lu RH, Chang FY, Lee SD. Serum interleukin 10 and interleukin 11 in patients with acute pancreatitis. Gut 1999; 45:895-899
51- Chen Chun-Chia, Wang Sun-Sang, Lee Fa-Yauth, Chang Full-Young, et al. Proinflammatory Cytokines in Early Assessment of The Prognosis of Acute Pancreatitis. Am. J. Gastroenterology. 1999; 94: 213-7
52.- Sebastiano P Di, Mola FF, et al. Expresión of interleukin 8 (IL-8) and Substance P in human Chronic Pancreatitis. Gut 2000; 47:423-8
56. - Casey Larry. Inmunologic Response to Infection and its role in septic shock. Critical Care Clinics 2000; 16(2):193-213
57. Makhija R, Kingsnorth AN. Cytokine Storm in acute pancreatitis. J. Hepatobiliary Pancreat Surg 2002; 9:401-410
58. - Norman J. The role of Cytokines in the pathogenesis of acute pancreatitis. Am J. Surg 1998; 175:76-83
59.- Hirota M, NozawaF Okabe A, Shibata M et al. Relationship betweenplasma cytokine concentration and multiple organ failure in patients with acute pancreatitis. Pancreas 2000; 21:141-146
60.- Viedma JA, Pérez-Mateo M, Dominguez JE, Carballo F. Role of Interleukin-6 in acute pancreatitis. Comparison with C reactive protein and phospholipase A. Gut 1992; 33:1264-1267
61.-Berney T, Gasche Y, Robert J, Jenny A, Mensi N, Grau G, Vermeulen B, Morel P. Serum profile of interleukin 6, interleukin - 8 and interleukin 10 in patients with severe and mild acute pancreatitis. Pancreas 1999; 18:371-377
62.- Kingsnorth AN. Platelet-activating factor. Scand J. Gastroenterol 1996; 31(suppl 219):28-31
63.-Ryan CM, Schimidt J, Lewandrowski K, Comptom C, Rattner DW, Warshaw AL,Tompkins RG. Gut macromolecular permeability in pancreatitis correlates with severity of disease in rat. Gastroenterology 1993; 104:890-895.
64.-Juvonen PO, Alhava EM, Takala JA. Gut permeability patient with acute pancreatitis. Scand J. Gastroenterology 2000; 35:1314-1318.
65. - Soong CV, Lewis HG, Halliday I, Rowlands BJ. Intramucosal acidosis and the inflammatory response in acute pancreatitis. Am J. Gastroenterol 1999; 94:2423-2429
66.- Juvonen PO, Alhav EM, Takala JA. Gastric tonometry in asssessing splanchnic tissue perfusion in acute pancreatitis. Scand J. Gastroenterology 2000; 35:318-321
67. - Kazantsev GB, Hecht DW, Rao R et al. Plasmid labeling confirms bacterial translocation in pancreatitis. Am J. Surg 1994; 167: 201-206
68. - Pastor CM, Matthay MA, Frossard JL. Pancreatitis associated acute lung injury. Chest 2003; 124: 2341-2351
69.- Salome T, Tossi P, Palareti G, Tomassetti P, Migliori M, Guariento A, Saieva C, Raiti, Romboli M, Gullo L. Coagulative disorders in human acute pancreatitis; 26: 111-116.
70.- Tenner S, Sica G, Hughes M, Noordhoek E, Feng S, Zinner M, Banks P. Relationship of necrosis to organ failure in severe acute pancreatitis. Gastroenterology 1997; 113:899-903.
71.-Compañy L, Sáez J, Martinez J, Aparicio JR, Laveda R, Griño P, Pérez Mateo M. Factors predicting mortality in seere acute pancreatitis. Pancreatology 2003; 3: 144-148.
72.- Pérez-Mateo M. Pronostico. En tratado de Páncreas Exocrino. Navarro S, Pérez Mateo M, Guarner Leds. JETC Ediciones Médicas. Barcelona 2002, 159-168.
73. - Frossard JL, Moret P, Pastor C. Why Clinical trials might succeeed in acute pancreatitis when they failed in septic shock? J Pancreas 2003; 4: 11-16

Para cualquier información o separata contactar a el:
Dra. Torres Maria. Sección de Fisiopatología del Departamento de Medicina. Decanato de Medicina de la Universidad Centroccidental "Lisandro Alvarado". Barquisimeto- Edo. Lara.
E-mail: mariatorresquevedo@hotmail.com
Fecha de Recepción Sep. 2005- Fecha de Revisión Abr. 2006- Fecha de Aprobación. Jun. 2006